

Aus der Kieferchirurgischen Abteilung des Städtischen Rudolf-
Virchow-Krankenhauses

Chefarzt: Professor Dr.med.dent., Dr.med. Herbert H a r n i s c h

Ca-Diagnostik unter Berücksichtigung des
Tetracyclin-Testes

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Antje Susanne Tietze
aus Berlin

1967

Aus der Kieferchirurgischen Abteilung des Städtischen Rudolf-
Virchow-Krankenhauses

Chefarzt: Professor Dr.med.dent., Dr.med. Herbert H a r n i s c h

Ca-Diagnostik unter Berücksichtigung des
Tetracyclin-Testes

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Antje Susanne Tietze
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Alfred N. W i t t

Referent: Professor Dr.med.dent., Dr.med. Herbert H a r n i s c

Korreferent: Professor Dr.med. Herbert H e r x h e i m e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 15. 9. 1967

Inhalt:

- I. Einleitung
- II. Die zytologische Abstrichmethode
- III. Fluoreszenzerscheinungen
 - a) in Physik und Medizin
 - b) unter Einwirkung von Tetracyclinen
- IV. Eigene Untersuchungen
 - a) tierexperimentell
 - b) klinisch
- V. Besprechung
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literatur

I. Einleitung

Vorherrschend in der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung sind heute die Bemühungen zur Klärung der Ursache, der Frühdiagnose und der Therapie der Malignome. Wenn man bedenkt, daß nach den neuesten Statistiken jeder fünfte Mensch an einem Karzinom stirbt (BAUER, 1), kann man den Krebs als Volksseuche bezeichnen. Seine Erforschung ist daher mehr denn je zu einer unabdingbaren Aufgabe geworden.

Im Vordergrund steht die gewonnene Erkenntnis, daß der Entstehung von Krebszellen verschiedene Faktoren zugrundeliegen können. HORSFALL (2) meint, daß ein Karzinom u.a. durch:

1. physikalische Faktoren, wie z.B. Strahlungsenergie bestimmter Wellenlänge,
2. chemische Faktoren, wie z.B. organische Verbindungen bestimmten Typs,
3. biologische Faktoren, wie z.B. verschiedene Virusarten,

entstehen kann. So untersuchten DRUCKREY und PREUSS-MANN (3) 30 Verbindungen der Nitrosamine und fanden, daß die Alkyl-Nitrosamine und ihre Derivate als Substanzen mit karzinogener Wirkung anzusehen sind.

RONALD und andere (4) ziehen in Erwägung, daß z.B. bei der Entstehung des oralen Krebses zusätzlich zu dem Konsum von Alkohol und Tabak auch eine Leberinsuffizienz eine Rolle spielen könnte, da sich in einer Untersuchung von 106 Patienten mit oralem Krebs bei 45 % von

ihnen Hinweise für Leberschädigungen fanden, die in 28 % der Fälle histologisch gesichert werden konnten.

Die Notwendigkeit der Forschung wird weiterhin deutlich, wenn man die nachfolgende Zusammenfassung der aus den internationalen Statistiken ermittelten Ergebnisse betrachtet (DIEHL und TROMP, 5):

Für zahlreiche Länder ist der statistische Nachweis erbracht, daß die Krebssterblichkeit während des letzten Jahrzehnts zugenommen hat. Allerdings neigen zahlreiche Forscher der Ansicht zu, daß diese Feststellung auf die bessere statistische Erfassung der Krebsfälle zurückzuführen sei.

1. Die Sterblichkeit bei Krebsen der Atmungsorgane ist in den meisten Ländern vor allem im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte sprunghaft gestiegen (bei Männern mehr als bei Frauen). Der Hauptanteil entfällt dabei auf die Bronchialkarzinome.
2. Die Angaben über den Krebs der Verdauungsorgane und des Bauchfelles differieren sowohl innerhalb desselben Landes wie auch im Vergleich mit anderen Ländern sehr beträchtlich.
3. Die Zahl der Sterbefälle bei Uteruskarzinomen ist unverändert geblieben bzw. zurückgegangen, obwohl bei beiden Geschlechtern die Zahl der an Genitalkrebs Verstorbenen eindeutig zugenommen hat.
4. Die Zahl der Fälle von Brustkrebs ist bedeutend gestiegen.

5. Der Krebs der Harnorgane, vor allem der Blase, ist bei beiden Geschlechtern im Zunehmen begriffen, wiederum bei Männern stärker als bei Frauen.
6. Allgemein kann man sagen, daß die Sterblichkeit bei Krebsen der Mundhöhle, des Pharynx sowie der Haut nicht zugenommen hat.

Wie BAUER und OTT (6) in ihrer Arbeit über die Krebsgefährdung des heutigen Menschen berichten, sterben in der Bundesrepublik Deutschland pro Tag über 300 Menschen an Krebs. Bei einer Bevölkerung von 54 Millionen kamen 1961 auf insgesamt 591 850 Verstorbene 118 451 Sterbefälle an Geschwulsterkrankungen, das sind 20,04 % aller Todesfälle. Sie veranschaulichen den ständig steigenden Anteil des Krebses an den Todesfällen in folgender Zahlenreihe:

1900	starb	jeder	30.	an	Krebs
1910	starb	jeder	18.	an	Krebs
1920	starb	jeder	15.	an	Krebs
1930	starb	jeder	8.	an	Krebs
1950	starb	jeder	6.	an	Krebs
1960	starb	jeder	5.	an	Krebs

Die Statistiken zeigen aber nicht nur ein Ansteigen der Krebssterblichkeit (s. auch Tab. 1), sondern auch ein Sinken des Durchschnittsalters der Betroffenen. (Tab. 2).

Sterbefälle bei bösartigen Neubildungen

Deutsches Reich 1932
Bundesrepublik Deutschl. 1961

Todesursache	Geschlecht	Anzahl		auf 100 000 Einwohner	
		1932	1961	1932	1961
Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	männlich	29 755	26 636	103,85	94,37
	weiblich	27 528	26 517	93,00	84,47
d. Magens u. des Zwölffingerdarmes	männlich	18 221	13 797	57,79	53,79
	weiblich	15 020	11 087	45,00	38,88
der Atmungsorgane	männlich	2 843	13 553	9,02	52,84
	weiblich	1 115	2 353	3,34	8,25
der Brustdrüse	männlich	84	89	0,27	0,35
	weiblich	4 382	7 314	13,13	25,65
d. Gebärmutter d. Harn-u. Geschl. org.	weiblich	7 513	5 181	22,51	18,17
	männlich	3 288	7 658	10,43	30,05
Verschiedene bösartige Neubildung.	männlich	39 679	52 681	125,85	205,40
	weiblich	47 452	54 469	142,15	191,03
		196 880	221 335		

Tabelle 2

Anzahl der Todesfälle bei bösartigen Neubildungen
nach Altersgruppen u. Geschlecht [die Jahre 1950-51-57-60].

Todesf.	Geschl.	Anzahl	0-1	1-5	5-15	15-25	25-45	45-65	65-75	75 u. m.
<u>1950:</u>	männl.	37 464	12	64	103	166	1 585	13 368	13 578	8 587
80 841	weibl.	43 377	10	63	82	140	3 487	16 582	13 744	9 268
<u>1951:</u>	männl.	39 500	11	65	94	203	1 500	14 222	13 983	9 420
83 389	weibl.	43 889	6	45	79	151	3 417	16 570	13 587	10 028
<u>1957:</u>	männl.	50 369	28	158	239	424	1 684	18 741	16 125	12 970
102 085	weibl.	51 716	25	117	176	289	3 475	19 273	15 411	12 950
<u>1960:</u>	männl.	54 939	29	190	263	455	1 764	20 873	17 305	14 060
110 927	weibl.	55 988	28	156	190	315	3 228	20 550	16 481	15 040
+ 37 %			+ 159 %	+ 172 %	+ 145 %	+ 151 %	- 1,6 %	+ 38 %	+ 23 %	+ 63 %

Die % geben den Zuwachs 1950-1960 an (ohne Mittelwert)

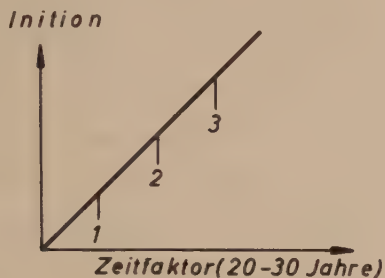
Wie bereits erwähnt wurde, ist zwar ein Ansteigen der Ziffern bei Mundhöhlen- und Hautkarzinomen nicht zu registrieren, um aber eine Vorstellung von der Häufigkeit des Mundhöhlenkarzinoms zu gewinnen, seien folgende Zahlen angeführt:

Für Europa wird das Mundhöhlenkarzinom mit ca. 5 % aller bösartigen Geschwülste berechnet, in Entwicklungsländern wie Indien, Ceylon und den Philippinen stehen die Karzinome der Mundhöhle mit 45 bis 50 % an der Spitze (KHANOLKAR, 7).

Ein Beispiel für die Malignität des Mundhöhlenkarzinoms zeigt ein Vergleich mit unbehandelten Rektum- und Mammakarzinomen. Hierbei ergibt sich, daß die Überlebensrate nach zwei Jahren bei den unbehandelten Mundhöhlenkarzinomen nur 10 %, hingegen beim Rektumkarzinom 20 % und beim Mammakarzinom 55 % beträgt. Somit gehört das Karzinom der Mundhöhle zu den bösartigsten Karzinomen, die im menschlichen Körper vorkommen.

Ebenfalls ist aus den Statistiken zu ersehen, daß normalerweise etwa 25 % der Fälle von Mundhöhlenkrebs geheilt werden. Ungefähr 70 % könnten durch Frühdiagnose bzw. Frühbehandlung gerettet werden (SPIESSL, 8). Daher ist es die Früherkennung des Krebses oder, wie FOULD (9) es ausdrückt, die Diagnostik vor dem "3. Stadium", die uns am stärksten beschäftigt. FOULD ist einer der Forscher, die den

Krebs nicht als eine lokale Erkrankung ansehen, sondern als eine Erkrankung des gesamten Körpers, in deren Verlauf dann die Tumoren auftreten. Vom Beginn der Erkrankung bis zum Auftreten der Tumoren können 20 bis 30 Jahre verstreichen. FOULD veranschaulicht seine Ausführungen durch folgende Skizze:



Im 1. Stadium ist klinisch keine Veränderung festzustellen, während im 2. bereits Anämie, Mattigkeit, Präkanzerosen und andere Symptome vorhanden sein können. Im 3. Stadium tritt dann der echte Tumor auf.

Im Bemühen um die Früherkennung des Krebses wurden verschiedene Ausleseverfahren entwickelt, darunter die zytodiagnostische Abstrichmethode von PAPANICOLAOU, die sich als frühdiagnostisches Hilfsmittel zu einem hohen Prozentsatz als treffsicher erwiesen hat. Diese Methode ist bis zum heutigen Tage trotz der intensiven Arbeit auf diesem Gebiet immer noch allen anderen inzwischen entwickelten Methoden überlegen.

II. Die zytologische Abstrichmethode

Unter Zytodiagnostik versteht man die Untersuchung einzelner oder in Gruppen liegender Zellen, die spontan oder durch künstliche Maßnahmen aus ihrem Verband gelöst wurden, frisch oder gefärbt, nach den verschiedenen Möglichkeiten der Mikroskopie.

Die Methode der exfoliativen Zytologie nimmt ihren Anfang mit dem von PAPANICOLAOU (10) erstmalig beschriebenen Vorgang der zyklischen Wandlungen des Vaginalepithels beim Nagetier. Bei der Ausdehnung seiner Untersuchungen auf das Epithel der menschlichen Vagina, mit dem Ziel, auch hier die funktionellen Veränderungen in Verbindung mit dem Ovarialzyklus darzustellen, konnte PAPANICOLAOU zeigen, daß auch bei der Frau der Reifungsvorgang des Vaginalepithels deutlich nachweisbar ist. Bei dieser Gelegenheit entdeckte er erstmalig im Jahre 1925 atypische Zellen, die, wie eine klinische Nachuntersuchung ergab, von der bisher symptomlosen Trägerin eines Karzinoms stammten. PAPANICOLAOU erforschte diese atypischen Zellen auch auf die Möglichkeit, daraus beginnende Karzinome zu diagnostizieren. Als wichtigste Merkmale der Tumorzelle legte er fest: Kernpolymorphie (=Anisokaryose); Vermehrung (=Hyperchromasie) und unregelmässige Anordnung des Chromatins. Alle anderen beobachteten Veränderungen der Tumorzelle treten dagegen an Bedeutung zurück. Die Auswertung der Abstriche erfolgt nach der von PAPANICOLAOU gegebenen 5-Stufen-Einteilung:

1. Unverdächtig;
2. Atypisch, aber nicht verdächtig;
3. Ca-verdächtig, aber unsicher;
4. Stark Ca-verdächtig;
5. Ausstrich spricht für Oberflächen- oder
invasives Karzinom.

1942 legte er gemeinsam mit TRAUT (11) eine Monographie vor, in welcher Prinzip und Technik seiner neuen Methode in ihren Einzelheiten dargelegt wurden. Es gehört zu den besonderen Eigenschaften der malignen Tumoren, daß infolge rascheren Wachstums und der immer vorhandenen Degeneration im Zellverband laufend oberflächliche Zellen von ihnen abgeschilfert werden. Bezogen auf das Uteruskarzinom bedeutet dies, daß seine Zellen mit dem Sekretstrom ins hintere Scheidengewölbe gelangen und sich dort mit den normalerweise vorhandenen Zellen vermischen. Durch eine besondere, auf diesen Zweck gerichtete Technik der Sekretentnahme, Fixierung und Färbung gelingt es nun, die Karzinomzellen klar von den normalen Zellen des Milieus zu unterscheiden.

Mit einer von BOSCHANN (12) entwickelten Methode der Zellentnahme gelingt es, die Zellen direkt aus dem Uterus zu gewinnen. Dabei wird eine Metallhülse in den Uterus eingeführt, die dann etwas zurückgezogen wird, sodaß eine in ihr befindliche Nylonbürste freiliegt. Diese Bürste wird nun zur Materialgewinnung

an der Schleimhaut entlanggedreht, anschließend wieder versenkt und mit der Metallhülse herausgezogen. Durch die Versenkung der Bürste wird gewährleistet, daß nur Gewebe des Uterus entnommen wird.

Die Veröffentlichung der PAPANICOLAOU'schen Methode zog innerhalb kurzer Zeit eine große Anzahl von Publikationen nach sich. Die Bedeutung der exfoliativen Zytologie wurde erkannt und das Verfahren auf alle erreichbaren Organe ausgedehnt. Natürlich blieben der Methode auch Ablehnung oder zum mindesten der Hinweis nicht erspart, daß das, was an ihr richtig ist, bereits uralte sei. Selbstverständlich war die Untersuchung von Einzelzellen nicht neu. Sie bildete sozusagen den Anfang der mikroskopischen Technik überhaupt. Die Tabelle zeigt, daß der Versuch, abgeschilferte Zellen aus Hohlräumen, Exsudaten oder dem Harnsediment zu diagnostizieren, schon vor über 100 Jahren gemacht wurde.

Zweifelloos gibt es keinen absolut charakteristischen Typ einer Zelle, der einzig und allein bei Karzinomen zu finden ist. Eine ganze Anzahl von Kennzeichen werden jedoch, wenn auch nicht vollkommen spezifisch, nur bei karzinomatösen Epithelveränderungen - und zwar in vermehrten und besonders stark ausgeprägten Ausmaßen - gefunden. Die Auswertung eines Zellausstriches ist somit vorzugsweise auf einer Summation von Einzelkriterien aufgebaut; "das zelldiagnostische Verfahren ist demnach grundsätzlich" - wie ZINSER (13)

Tabelle 3

Geschichte der Zytologie

1847	POUCHET, F.A.	Zellinhalt der menschlichen Vagina
1847	BRUCH, Cc.	Flüssiges Blastem, nackte Kerne amitotische Kernteilung
1860	BEALE, L.S.	Untersuchungen von Körper-
1864	SANDERS	flüssigkeiten (Urinsediment,
1875	QUINKE, H.	Punktate, Sputum, Arteries-
1895	BAHRENBERG	flüssigkeit)
1917	STOCKARD und PAPANICOLAOU	Vaginalzyklus bei Nagetieren
1925	PAPANICOLAOU	Tumorzellen im Vaginalsekret bei Kollum-Karzinom
1928	QUENSEL	Exfoliierte Tumorzellen in Exsudaten
1928	RAMIREZ, E.	Zellbild des Vaginalsekrets im Zyklus
1933	PAPANICOLAOU	Zytologie des Vaginalsekrets im Zyklus
1938	MURRAY HERRENBERGER HORSTMANN	Vaginale Zytologie und Ovarialfunktion
1957	BOSCHANN, H.W.	Erweiterung der histol. und zytol. Diagnostik am normalen und path. veränderten Portioepithel durch Anwendung topochemischer Methoden

es ausdrückt - "eine quantitative Diagnose", die sich auf die Ergebnisse der morphologischen Zellforschung und ihre Variationsmöglichkeiten stützt.

Trotzdem wird man der Zytologie ihre Erfolge nicht absprechen. Es liegen Statistiken über Tausende von Fällen vor, die zeigen, daß unter den augenblicklichen Verhältnissen die Zytologie ein Höchstmaß an Ausbeute in der Auffindung latenter, beginnender Karzinome gibt. Bei sorgfältigen Abstrichen kann in der Einförmigkeit und Normalität des Zellbildes ein Karzinom mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

SCHNEIDER (14) wandte die zytologische Abstrichmethode im Kiefer-Gesichtsbereich an und hält sie auch hier für brauchbar. Er konnte bei sämtlichen karzinomverdächtigen Veränderungen der Mundhöhle mit geschwürigen Epitheldefekten den Krebs bereits durch die zytologische Untersuchung diagnostizieren, die dann durch die histologische Untersuchung bestätigt wurde. Er empfiehlt dieses Verfahren auch deshalb besonders für den Kiefer-Gesichtsbereich, da es sich hier vorwiegend um "äußere" Krebse handelt, welche einer Materialgewinnung direkt zugänglich sind und Zellverbände gewinnen lassen, während bei der indirekten Materialgewinnung (Sekret, Magensaft, Sputum) fast nur Einzelzellen gewonnen werden, aus denen das Resultat nicht so zuverlässig ersehen werden kann.

HAHN und MORGENROTH (15,16) prüften, ob es überhaupt berechtigt war, diesen Test für die Frühdiagnose des Mundhöhlenkarzinoms zu verwenden. Sie geben eine exakte Qualifizierung der Zellbilder aus den unterschiedlichen Mundhöhlenregionen und prüfen anhand der zytologischen Charakteristika, ob die in der Gynäkologie beschriebenen zytologischen Merkmale auch bei entsprechenden Alterationen der Mundschleimhaut auftreten. Sie stellen fest, daß die Berechtigung zur Übernahme des Testes in die Mundhöhlendiagnostik gegeben war, und haben selbst gute Ergebnisse erzielt.

Die Untersuchungen von SANDLER (17), SCHEMAMM (18), HELSPER und SHARP (19), SILVERMANN und WARE (20) bestätigen ebenfalls die Eignung der exfoliativen Zytologie für die orale Karzinomdiagnostik.

Auch in der hiesigen Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie sind zytologische Untersuchungen durchgeführt worden. Das Verfahren wurde bei 138 Patienten angewandt, bei denen der Verdacht auf ein Karzinom bestand. Bei 18 von ihnen stimmte das zytologische Ergebnis nicht mit dem histologischen überein, doch waren dies vorwiegend Fälle mit leukoplakischen Veränderungen oder solche, bei denen die Materialgewinnung erschwert war. Die Auswertung der Abstriche wurde vom Labor der gynäkologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses vorge-

nommen, deren Leiter, Herr Professor Boschann, auf gute Erfolge mit dem zytologischen Verfahren hinweisen kann.

Von JUMMEL (21) wurden 1964 zusätzlich zytologische Untersuchungen in Verbindung mit dem Tetracyclin-Test durchgeführt. Dabei wurde bei allen Patienten, deren zytologischer Befund 2 - 5 nach PAPANICOLAOU ergab, der Fluoreszenz-Test angeschlossen. Schon 1961 hatte UMIKER (22) diese vergleichenden Untersuchungen durchgeführt, allerdings benutzte er Akridin-orange als Fluorochrom. Die Ergebnisse der zytologischen Abstriche und die des Fluoreszenz-Testes stimmten in 86,9 % überein.

Der 1957 als frühdiagnostisches Verfahren gewonnene Tetracyclin-Fluoreszenz-Test basiert auf der Erkenntnis, daß sich die Antibiotika der Tetracyclin-Reihe in den Zellen ablagern und unter der Einwirkung von ultravioletten Strahlen gelb fluoreszieren. Während das Antibiotikum in normalen Zellen schon nach einigen Stunden nicht mehr nachweisbar war, verblieb es in verdächtigen Geweben wenigstens für 24 Stunden. Dadurch angeregt, stellten viele Forscher Untersuchungen mit diesem Test an, in der Hoffnung, mit dieser Methode ein besseres Verfahren zur Auslese Tumorverdächtiger zu gewinnen.

Die Auswertung der Untersuchungen zeigt überwiegend

ein hohes positives Ergebnis, sodaß nach den bisherigen Erfahrungen diesem Test ein tumorspezifischer Aussagewert zugesprochen werden könnte. Da gerade auf dem Gebiet der Kiefer- und Gesichtschirurgie die Heilergebnisse weitgehend von der Früherkennung abhängig sind, ist es verständlich und notwendig, daß jede Möglichkeit verfolgt wird, um ein erfolgversprechendes Verfahren zu gewinnen, selbst wenn es nur grob orientierend ist.

III a. Fluoreszenzerscheinungen in Physik und Medizin

Das Vorkommen und die Verwendung des Fluoreszenzphänomens ist nicht neu, gibt aber immer wieder zu Untersuchungen Anlaß. Bevor man auf die Idee kam, Fluoreszenz durch Fluorochrome hervorzurufen, hat die Eigenfluoreszenz der verschiedensten Medien die Forscher schon vor Jahrhunderten beschäftigt.

Bereits am Ende des Mittelalters berichtet MONARDES über Fluoreszenzerscheinungen an Extrakten des blauen Sandelholzes. 1665 sah GRIMALDI ähnliche Erscheinungen an der Rinde des Roßkastanienbaumes und an anderen Naturprodukten. BREWSTER bemerkte 1833 dieses Phänomen bei seinen Untersuchungen am Flußspat (Fluorit) und nannte es "innere epipolische Dispersion". Von STOKES (1852) rührt die heute noch gebräuchliche Bezeichnung Fluoreszenz her. Er erkannte die Ursache des Phänomens in Veränderungen der Lichtwellenlänge, indem er feststellte, daß das Licht der Fluoreszenz eine größere Wellenlänge hat als das Licht, welches die Fluoreszenz hervorruft (sogenanntes Stokes'sches Gesetz). Unter Fluoreszenz wird also die Eigenschaft zahlreicher anorganischer sowie auch organischer Verbindungen verstanden, aufgenommenes sogenanntes Erregerlicht unter Verlängerung der Wellenlänge als Fluoreszenzlicht wieder auszustrahlen.

Bei dem Vorgang der Fluoreszenz werden immer nur kurzwellige Strahlen in langwellige verwandelt,

niemals umgekehrt. Da das Erregerlicht also kurzwelliger sein muß als das Fluoreszenzlicht, kann Blau- und Grünfluoreszenz nur durch ultraviolette, Gelb- und Rötfluoreszenz auch durch blauviolette Licht erregt werden. Da nur kleine Teile der einstrahlten Lichtenergie in Fluoreszenzstrahlen umgewandelt werden, erfordern die Fluoreszenzversuche starke Lichtquellen mit besonders hoher Emission im kurzwelligen Bereich, wofür am besten die Quecksilberhöchstdrucklampen geeignet sind. Um die Fluoreszenz gut wahrnehmen zu können, muß man den sichtbaren Teil des Erregerlichtes beseitigen. Zu diesem Zweck wandte WOOD im Jahre 1903 einen Filter an, der aus einer Nitrodimethyl-alanin-Lösung in Glyzerin oder in blauer oder violetter Gelatine bestand. Dieser Filter absorbiert fast vollständig die sichtbaren Strahlen. Nach dem Erfinder des ersten Filters werden die heute konstruierten Lampen als Wood-Lampen bezeichnet. Der Filter dieser Lampen besteht aus blauvioletter bis schwarzem Glas, das Nickel- oder Kobaltoxyd enthält und zu 80 % die die Fluoreszenz erregende Wellenlänge von 366 m μ hindurchläßt.

Man unterscheidet eine primäre und eine sekundäre Fluoreszenz. Das Phänomen der sekundären Fluoreszenz tritt ausschließlich nach der vorangegangenen Überdeckung der beleuchteten Stelle mit verschiedenen Substanzen, welche Fluorochrom enthalten, auf. Fluorochrom ist eine Substanz, die die primäre

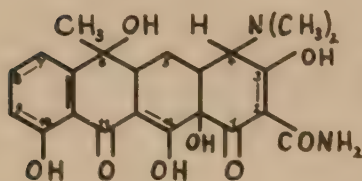
Fluoreszenz steigert oder sie hervorruft (die Akridin-, Thiazol- und Azofarbstoffe).

Lange Zeit blieb die Anwendung der Fluoreszenz den theoretischen Naturwissenschaften vorbehalten. Erst um die Jahrhundertwende, nachdem die Ultraviolett-mikroskopie in Deutschland durch KÜHLER und v.ROHR eingeführt worden war, taten sich neue Möglichkeiten für die Medizin auf. 1904 entdeckte KÜHLER bei Untersuchungen an lebenden Zellen kontrastreiche Abhebung von Strukturen am Zellkern im ultravioletten Licht. Danach erschienen dann zahlreiche Arbeiten auf nichtmedizinischen Gebieten, die ausschließlich die primäre Fluoreszenz behandelten. Die ersten Bekanntmachungen über die Anwendung der Fluoreszenz in der Medizin stammen aus dem Jahre 1925, als sich MARGAROT und DEVEZE (23) mit der Fluoreszenz der Dermatomykosen befaßten. Das besondere Interesse der Gelehrten erregte aber die Erforschung der Krebszellen im Licht der Wood-Lampe. Die ersten Berichte über die Rotfluoreszenz dieser Gewebe gab 1932 KÖRBLER (24), wenngleich POLICARD diese Entdeckung bereits im Jahre 1924 in Experimenten mit Ratten gemacht hatte. In das Jahr 1932 fällt auch die erste Anwendung von Fluorochromen, mit denen die Vitalfärbung von Trypanosomen versucht wurde (FISCHEL und SCHWENK, 25). Ein weiterer Schritt war die Untersuchung fluorochromierter Zellen, wobei der Erforschung der mit Fluorochromen behandelten

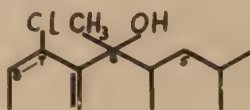
bösartigen Gewebe das größte Interesse zuteil wurde, weil man hoffte, auf Grund der unterschiedlichen Affinität der Gewebe zu fluoreszenzfähigen Farbstoffen eine Methode zur Differenzierung von gut- und bösartigen Tumoren zu gewinnen.

b. Fluoreszenz unter Einwirkung von Tetracyclinen

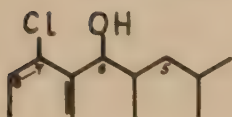
In den letzten Jahren konzentrieren sich diese Hoffnungen auf eine Nebenwirkung des Demethyl-chlor-tetracyclins (= DMCT). Dieses Antibiotikum zeigt, wie die anderen Tetracycline auch, unter ultraviolettem Licht eine charakteristische Fluoreszenz und bildet nach Verabreichung in menschlichen und tierischen Geweben gelb fluoreszierende Verbindungen.



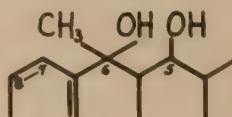
Tetracyclin



Chlortetracyclin



Demethylchlortetracyclin



Oxytetracyclin

Als erstes Tetracyclinpräparat wurde bekanntlich 1948 das Chlor-tetracyclin (= Aureomycin) entwickelt. 1950 folgte dann das Oxy-tetracyclin (= Terramycin). Aus einem Mutationsstamm von *Streptomyces aureofaciens* gewannen McCORMICK u.a. 1957 das Demethyl-chlor-tetracyclin, das in den USA als Declomycin, in Deutschland als Ledermycin bekannt ist. Alle drei Antibiotika unterscheiden sich chemisch nur durch geringe strukturelle Abweichungen und haben auch die gleiche

Wirkung, jedoch ist die mit DMCT erreichte Konzentration höher und hält auch länger an. Die Fluoreszenzversuche lassen sich mit diesem Präparat am besten durchführen, da es von allen die größte Intensität erreicht.

Als erster berichtete RALL (26) über die Fluoreszenz der Tetracycline. Er stieß durch einen Zufall darauf, als er unter UV-Licht Sektionsproben eines Patienten mit Brustkarzinom, der mit Tetracyclin behandelt worden war, betrachtete. Als er daraufhin das Sektionsmaterial anderer Patienten, die ebenfalls dieses Präparat erhalten hatten, untersuchte, fand er auch hier die Fluoreszenz der Tumorgewebe. Das bewog ihn, systematische Arbeiten an tumortragenden Mäusen durchzuführen. Er untersuchte die Gewebeverbreitung nach Verabreichung von Tetracyclin bei diesen Tieren und entdeckte, daß in den ersten 6 Stunden die Fluoreszenz in den meisten Geweben außer im Gehirn auftrat. Tumorgewebe, Leber, Teile des Darmes und Knochengewebe hielten das Material ungefähr 24 Stunden zurück. Danach war die gelbe Fluoreszenz nur noch in Tumor- und Knochengewebe sichtbar. Sie war in den Tumoren diffus in den mehr peripheren Gebieten verbreitet und nicht sichtbar in den hämorrhagischen oder nekrotischen Zonen.

MILCH und Mitarbeiter (27) führten daraufhin ebenfalls Tierversuche durch. Fast sofort nach intravenöser

Zuführung der Tetracycline war überall in den Geweben mit Ausnahme des Gehirns eine diffuse Fluoreszenz zu beobachten; das gleiche geschah innerhalb von 30 Minuten nach intraperitonealen Injektionen. Wie RALL konnte auch er nach 6 Stunden die Fluoreszenz nur noch im Knochen feststellen, wo sie noch nach zehnwöchiger Versuchsdauer, hervorgerufen durch eine einzige parenterale Dosis, zu beobachten war.

Nach Angaben beider Autoren hatte die Art der Verabreichung der Tetracycline, ob oral, subkutan oder intravenös ebenso wie die Höhe der Dosis keinen Einfluß auf das Erscheinen und Persistieren der Fluoreszenz. Verteilung und Lokalisation des fluoreszierenden Mittels konnten leicht verfolgt werden, über den Mechanismus der Verbindungen und Ablagerungen in den Geweben aber konnte RALL noch keine Angaben machen. MILCH vermutet auf Grund mikroskopischer Untersuchungen am Knochen die Lokalisation der Tetracycline besonders in den Gebieten frischer Proliferation. Als Bindungskomponente nahm er das Kalzium an.

Wie sich in später durchgeführten Untersuchungen (WEYERS, 28; KIENITZ, 29,30; IBSEN u.M., 31) zeigte, war diese Vermutung richtig. Aus klinischen und tierexperimentellen Befunden geht die Affinität dieser Verbindungen zu kalzifizierenden Geweben hervor, wobei die Substanzen als Chelatbildner mit bivalenten Metallionen mehr oder weniger stabile Komplexe eingehen.

McLEAY (32) wandte 1958 die Tetracyclin-Fluoreszenz in der Tumordiagnostik des Menschen an. Er untersuchte Patienten mit bösartigen wie mit gutartigen Tumoren, wobei er zu dem Schluß kam, daß "tetracyclin-behandelte pathologische Gewebe außer Krebs keine Fluoreszenz zeigen". Er stellte ferner fest, daß die stärkste Fluoreszenz diejenigen Tumorbereiche zeigten, die histologisch besonders intensive Zellaktivität erkennen ließen. Nekrotische Gewebe wiesen keine Fluoreszenz auf, was er auf die fehlende Blutversorgung zurückführte.

VASSAR u.M. (33) wandten 1960 neben der makroskopischen Betrachtung der Gewebe ebenfalls die Fluoreszenzmikroskopie an. Auch sie fanden die typische Fluoreszenz in malignen Tumoren, wo sie bis über 72 Stunden verblieb. Während bisher Fluoreszenzerscheinungen, die länger als 6 Stunden sichtbar waren, nur in Malignomen beobachtet wurden, gaben hier von 5 Patienten mit nichtspezifischen Hautulzerationen 2 ebenfalls positive Ergebnisse. Die Fluoreszenz verweilte für 48-72 Stunden und schwand dann rasch. Sonst erhielt VASSAR bei allen gutartigen Ulzerationen nur negative Ergebnisse.

Er untersuchte auch die Lokalisation des fluoreszierenden Materials in den Tumorgeweben und folgerte, daß dieses in Histiozyten und zellulären Trümmern des Stromas eingeschlossen sein müsse. Die malignen

Zellen selbst strahlten keine Fluoreszenz aus. Ebenso geben NIRANDORN und HAUCK (34) als Lokalisationsort der Fluoreszenz nicht die Tumorzelle selbst, sondern den Zelldetritus innerhalb des Stromas an. Der Mechanismus der Lokalisation bleibt weiterhin unbekannt.

Auch PHILLIPS (35) Resultate stimmen mit denen der anderen Untersucher überein. Er berichtet in seinen Ausführungen: "Gutartige pathologische Gewebe zeigten keine Fluoreszenz. Wir haben beobachtet, daß dieses Phänomen der Fluoreszenz sich spezifisch auf Läsionen mit histologisch gesicherter Malignität beschränkt. Gutartige Tumoren und entzündliche Störungen zeigten nur Autofluoreszenz. Tumore mit nekrotischen Zonen wiesen in diesen Bereichen keine Fluoreszenz auf".

Auf Grund einer Beobachtung von GROSSMANN (36) wird die Tetracyclin-Fluoreszenz auch zur Diagnose des Magenkarzinoms verwandt. Er konnte nach Gaben von Tetracyclin fluoreszierendes Material aus dem Magensediment von Patienten mit Magenkrebs gewinnen. KLINGER und KATZ (37) gingen bei solchen Versuchen folgendermaßen vor: Nachdem die Patienten über 5 Tage Tetracyclin per os bekommen hatten, wurde am 7. Tag eine Magenwaschung vorgenommen. Das Aspirat wurde zentrifugiert, die obenauf schwimmende Flüssigkeit auf Filterpapier ausgestrichen und getrocknet. Danach wurde unter UV-Licht die Auswertung vorgenommen. Der Test ergab bei 18 Patienten mit Magenkrebs in 17 Fällen ein positives Ergebnis, in allen 41 Kontrollfällen,

die verschiedene gutartige Läsionen umfaßten, aber ein einheitlich negatives.

BERK und KANTOR (38,39) haben in zwei Versuchsreihen ebenfalls die Brauchbarkeit des Fluoreszenz-Testes bei Magenveränderungen geprüft. Sie erhielten 30 Stunden nach Absetzen des Medikamentes in allen malignen Fällen ein positives Resultat, dagegen von den normalen und gutartigen Fällen der Kontrollgruppe nur negative. BERK empfiehlt die Methode, da sie unkompliziert und schnell durchzuführen ist, außerdem ein geringeres technisches Können als die zytologische Untersuchung verlangt. Er stellt fest, daß sich die Zahl der mit diesem Test ermittelten Magenkarzinomfälle durchaus neben die Anzahl der Fälle halten läßt, die auf zytologischem Wege nachgewiesen wurde. Allerdings warnt er in späteren Arbeiten (40,41) davor, den Test ungenau auszuführen oder zu modifizieren, da es dadurch allzu leicht zu Fehltritten kommen könne.

Über die Art der Lokalisation in der Zelle kann auch er nichts Bestimmtes sagen, nimmt aber an, daß sich das Medikament mit den Mitochondrien verbindet und wahrscheinlich einen Komplex mit einem Peptid als einer Komponente bildet. Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen konnte er den Lokalisationsort der Fluoreszenz jetzt im Zytoplasma der Tumorzelle feststellen (41).

THOM (42), der 1963 bei seinen Untersuchungen an vitalfluorochromierten Ergüssen auch Tetracyclin anwandte, konnte die bis dahin veröffentlichten Ergebnisse nur teilweise bestätigen. In den Stauungsergüssen gutartiger Hepatopathien sowohl als auch denen herzkranker Patienten fand er in Einzelfällen über 24 Stunden hinaus - meist noch nach zwei bis drei Tagen - erkennbare Gelbfluoreszenz. Im Pleuraexsudat und Aszites von Trägern eines Adenokarzinoms ließen sich jedoch charakteristische Veränderungen feststellen: es kam in einzelnen der bei dieser Tumorart häufig auftretenden rosettenförmigen Zellkomplexe zu einer Intensität der Fluoreszenz einzelner Zelleinlagerungen, die der des reinen Tetracyclins entsprach. Nach seinen Beobachtungen bestehen die Unterschiede zwischen malignem und benignem Gewebe weniger in der Permanenz als in der Intensität der Tetracyclin-Fluoreszenz. Nach Applikation von Tetracyclinen fand er nicht nur in Zelltrümmern und Karzinomstroma lang anhaltende Speicherung des Fluorochroms, sondern auch in den Tumorzellen selbst. Die typische Gelbfluoreszenz sah er in der Einzelzelle fast ausschließlich an die Mikrosomenstruktur gebunden.

Ebenfalls in diesem Jahr kamen ACKERMANN und McFEE (43) zu einem anderen, den bisherigen Ergebnissen widersprechenden Resultat. Sie untersuchten die Tetracyclin-Fluoreszenz in gutartigen und bösartigen

Tumoren - sowohl an Probeexzisionen als an Sektionsmaterial - wie auch in Tierversuchen und fanden die Konzentration (und somit Fluoreszenz) von Tetracyclin in bösartigem Tumorgewebe sehr wechselhaft und häufig überhaupt nicht nachweisbar. Andererseits konnte eine derartige Fluoreszenz in Geweben beobachtet werden, die keine krebsartigen Veränderungen zeigten, insbesondere in nekrotischen und entzündlichen Materialien.

Neuere Untersuchungen auf diesem Gebiet, durchgeführt von SCHLEGEL und UTTERMARK (44), hingegen könnten wieder eine Tumorspezifität der Tetracycline vermuten lassen. Von 13 Fällen mit bösartigen Veränderungen der Mundschleimhaut, bei denen die Malignität in 12 Fällen gesichert war, gaben 11 einen positiven Testausfall. Bei den 21 Kontrollpersonen mit gutartigen Veränderungen oder normaler Schleimhaut gab es nur in einem Fall ein positives Ergebnis.

In einer weiteren Untersuchung (45) erhielten die Autoren von einer Gruppe mit 25 Mukosa-Karzinomen 21 positive Ergebnisse. In der Kontrollgruppe von 42 Patienten (= 17 gesunde Patienten, 7 Leukoplakien, 11 entzündliche Prozesse, 7 Epuliden und Fibrome) trat nur eine positive Reaktion auf. Ein Tierversuch ergab ebenfalls gute positive Ergebnisse: von 22 Ratten, die überimpfte Yoshida-Sarkome trugen, reagierten 20 Tiere positiv.

In dieser Arbeit berichten SCHLEGEL und UTTERMARK auch über die Verwendung eines anderen Tetracyclins, des Reverins (= Pyrrolidino-methyl-tetracyclin), mit dem nach einer Anregung von HEISS gleichfalls der Fluoreszenz-Test durchgeführt wurde. Sie stellten fest, daß bei 25 später histologisch gesicherten Karzinomen kanariengelbe Fluoreszenz auftrat, die die des Demethyl-chlor-tetracyclins noch übertraf und schon nach zweimaliger Gabe von 275 mg in 24 stündigem Intervall auftrat. Sie konnten somit die bisher benötigte Zeit auf drei Tage reduzieren.

Auf Grund der bisher erzielten Resultate scheint der Tetracyclin-Fluoreszenz-Test, natürlich, wie immer wieder betont wird, in Verbindung mit den feingeweblichen Befunden, eine wirkungsvolle Bereicherung für die Tumordiagnostik zu sein. So wurde der Test ebenfalls mit Erfolg zur Frühdiagnose des Hautkarzinoms (LIPNIK, 46) und des Blasenkarzinoms (WHITMORE u.M., 47) verwandt. Auch das Ergebnis von THOM (42), der die Unterschiede zwischen gut- und bösartig mehr in der Intensität als in der Permanenz sieht, ist hier nicht auszuklammern. Dabei wäre dann die Frage auf Malignom oder Nichtmalignom nicht mit fluoreszenzpositiv oder -negativ zu beantworten, sondern mit der zu bestimmenden Intensität der Fluoreszenz.

IV. Eigene Untersuchungen

Den Anstoß zu der vorliegenden Untersuchung gab die Arbeit von ACKERMANN und McFEE (43), die, wie bereits erwähnt, die Fluoreszenz hauptsächlich in nekrotischen und entzündlichen Geweben beobachteten. Sie gab Anlaß, zu prüfen, ob eine Karzinomspezifität der Tetracyclin-Fluoreszenz angenommen werden kann oder ob diese Erscheinung auch in nichtspezifischen Geweben auftritt.

Der Umweg über die Methode der intraarteriellen Zytostatikatherapie (SCHLEGEL, 48), mit der gute Erfolge im Kopf-Halsbereich zu erzielen sein sollen und die von SCHLEGEL und GABKA in der hiesigen Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt wurde, führte auf dieses Thema.

Das Verfahren selbst muß auf BIERMANN und KLOPP zurückgeführt werden, die 1950 unabhängig voneinander zu dem Ergebnis kamen, daß durch die intraarterielle Verabreichung von Nitrogenmustard bzw. Methyl-bis-aminhydrochlorid bessere tumorizide Erfolge als bei intravenöser Gabe der gleichen Medikamente zu erzielen sind. Die Weiterführung dieser Methode auf den heutigen Stand ist aber das Verdienst von SULLIVAN (49).

Die Grundidee ist folgende: in das den Tumorbereich versorgende Hauptgefäß wird ein Kunststoffkatheter eingebracht, über den kontinuierlich Tag und Nacht für wenigstens eine, aber bis zu vier Wochen, ein

Zytostatikum zugeführt wird, wofür SULLIVAN das Methotrexat empfahl, das auch von KIEHN u.M. (50) verwandt wurde. Ähnliche Versuche wurden von MANDEL (51) mit dem Zytostatikum 8-Azaguanin, von PANZONI (52) mit Phio-Tepa, von TOMAN u.M. (53) mit 6-Azaauracyl durchgeführt.

Nach Einbringung des Katheters muß eine Kontrolle vorgenommen werden, ob der Tumor tatsächlich im Versorgungsgebiet des punktierten Gefäßes liegt. Nach SULLIVAN kann man das mit einer 3 %igen Natriumfluoreszeinlösung tun, von der 3 bis 6 ccm injiziert werden. Mit Hilfe der UV-Lampe wird nun das Aufleuchten des vom betreffenden Gefäß versorgten Bereiches beobachtet.

Auf der Suche nach einem Ersatz für das Natriumfluoreszein stieß GABKA nun auf die fluoreszierenden Tetracycline und somit auf das Verfahren, das auf der Eigenschaft dieser Antibiotika basiert.

Da ACKERMANN und McFEE (43) die Fluoreszenzerscheinungen hauptsächlich in nekrotischen und entzündlichen Geweben beobachtet haben, wurden experimentelle Untersuchungen mit nekrosetragenden Tieren durchgeführt.

44 zweijährige Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) wurden ausgewählt, die sich alle in gleich gutem Ernährungszustand befanden (Durchschnittsgewicht - 3,5 kg). Sie wurden in 4 Gruppen aufgeteilt (Gr.I = 12, Gr.II = 12, Gr.III = 10, Gr.IV = 10 Tiere), wobei Gruppe IV die

Kontrollgruppe bildete, deren Tiere eine Nekrose, aber keine Tetracycline erhalten sollten. Alle Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und mit nummerierten Ohrmarken (Firma Hauptner, Solingen) versehen. Das Futter bestand aus Hafer, Heu und Grünfutter.

Stufen der Untersuchung:

1. Vorbereitung aller Tiere durch Setzen einer Nekrose.
2. Zuführung der Tetracycline bei Gruppe I, II, III an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.
3. Am 5. Tag Prüfung auf vorhandene Fluoreszenz in den Nekrosen. Kontrolle mit einer Lösung des verwandten Tetracyclins.

Wie schon erwähnt, benötigt man zur Erregung der Fluoreszenz sogenannte Wood-Lampen, Quecksilberhöchst-druck-Lampen mit einem Filtervorsatz, der den Durchtritt des sichtbaren Teiles des Lichtes und somit die Überdeckung der Fluoreszenz verhindert. In unserem Falle wurde eine Koffer-Analysen-Lampe original Hanau (Modell 4 81 - Pl 327) mit Filter UG 4 verwandt. Es ist notwendig, daß sich die Lampe vor Beginn der Auswertung mindestens 3 Minuten einbrennt, um ihren Höchstdruck zu erreichen, und der Untersuchende genügend lange adaptiert. Erst dann kann die Beurteilung der Fluoreszenz beginnen.

Die Nekrose wurde in der Region des Glutaeus maximus gesetzt. Mit einer Schere wurde eine handtellergröße

Fläche freigelegt, auf die dann ein Enthaarungsmittel (Zusammensetzung: Barium sulfurat. 500 T, Zinc. oxydat. crud. 250 T, Amylum tritici 250 T) gebracht wurde. Versuche, eine Nekrose durch Einreiben des Enthaarungsmittels in die eingeritzte Haut oder durch Injektion des gewebeefeindlichen Reparil zu erhalten, waren erfolglos. Es wurde beschlossen, elektrochirurgische Nekrosen im bezeichneten Gebiet zu setzen. Die Tiere erhielten eine Lokalanästhesie mit je 5 ccm Xylocain-Epinephrin 1 %ig, dann wurden mit der elektrischen Schlinge (Erbotom Multiplex) die Läsionen gesetzt. Das herausgelöste Gewebstück war 2 cm² groß. Es wurde so weit in die Tiefe gegangen, daß der Muskel leicht geschädigt war.

Nach drei Tagen Wartezeit wurde am 4. Tag mit den medikamentösen Gaben begonnen. In Anlehnung an BERK (38) wurde das Demethyl-chlor-tetracyclin gewählt. Er hatte durch in vitro-Vergleiche von Tetracyclin und Demethyl-chlor-tetracyclin festgestellt, daß letzteres eine größere Fluoreszenzintensität besitzt als das Tetracyclin, das 1957 RALL (26) bei seinen ersten Fluoreszenzversuchen verwandt hatte. Die Höhe der täglichen Dosis war willkürlich festgesetzt, da es keine einheitlichen Angaben über eine für die Fluoreszenzerregung ausreichende Mindestdosis gibt. RALL verwandte bei seinen Tierversuchen mit implantierten Tumoren 50 mg pro Maus, erprobte aber auch die Wirkung geringerer Mengen. Er erzielte noch

mit 2 mg pro Maus in allen Fällen Fluoreszenz, bei 1 mg pro Maus war nur noch die Hälfte der Versuchstiere fluoreszenz-positiv. Bei MILCH und Mitarbeitern (27) schwanken die Dosen zwischen 5 und 200 mg/kg. Sie beobachteten aber Fluoreszenzerscheinungen im Knochen in einigen Fällen schon nach 0,3 mg/kg Tetracyclin. Die von ENGELBERT (54) verwandten Mengen betragen 40 bis 100 mg/kg. Da die Intensität der Fluoreszenz von der Höhe der Tetracyclin-Dosis abhängt und es durch zu geringe Mengen zu falsch-negativen Ergebnissen kommen kann, wurde beschlossen, jedem Tier täglich 300 mg Demethyl-chlor-tetracyclin (= Ledermycin der Firma Lederle) zu geben. Das sind 87,5 mg/kg bei einem Durchschnittsgewicht von 3,5 kg.

Das Demethyl-chlor-tetracyclin ist in Pulverform in Kapseln zu je 150 mg erhältlich. Die festgesetzte Dosis für jedes Tier, der Inhalt von zwei Kapseln, wurde in 2 ccm Wasser gelöst. Diese Lösung wurde für jedes Tier gesondert hergestellt und jeweils einmal täglich mit einer Magensonde verabreicht. Da die Speiseröhre eines Kaninchens ca. 12-15 cm mißt, wurde dazu ein Gummischlauch von 25 cm Länge benutzt, um den Schlauch immer bis zum Mageneingang führen zu können. Der Durchmesser des Schlauches betrug 4 mm, die lichte Weite 2 mm. Zur Einführung des Schlauches wurde ein Knebel benötigt, um das Abklemmen oder Durchbeißen zu verhindern. Dafür verwendet man üblicherweise den Holzknebel nach JACKSON. In Ermangelung dieses Knebels

behalfen wir uns, indem wir vier Holzspatel zusammenklebten, die in der Mitte ein dem Durchmesser des Schlauches entsprechendes Loch hatten.

Die Behandlung erstreckte sich über vier Tage. In 24stündigem Abstand, jeweils zur selben Zeit, wurde den Tieren mit Hilfe der Magensonde die tägliche Dosis von 300 mg Demethyl-chlor-tetracyclin in 2 ccm Wasser verabreicht.

Zwei der Tiere aus Gruppe II kamen vor Abschluß der Versuche durch eine Gastro-Enteritis, die ihre Ursache in der zu hohen Dosis der Antibiotika hatte, ad exitum. Antibiotika bewirken oftmals, wie von SIEGENTHALER (55) beschrieben, eine Änderung der bakteriellen Flora des Verdauungstraktes. Es kommt dabei zu einem Überwuchern und Verdrängen der ursprünglichen Flora durch einen Erreger, der zu Beginn der Behandlung nur in geringer Zahl vorhanden ist (Monilien, Staphylokokken, Proteus, Pyocyaneus) und somit zu toxischen Veränderungen des Verdauungstraktes. Im allgemeinen wurden derartige Störungen bisher von den Untersuchern nicht oder nur in Einzelfällen in leichter Form beobachtet. Bei Verringerung der Konzentration für Gruppe III gab es keine Ausfälle mehr.

So ergaben sich für die Medikation folgende Werte:

Gr. I: 85,7 mg/kg Gewicht und Tag

Gr. II: 85,7 mg/kg Gewicht und Tag

Gr. III: 20,0 mg/kg Gewicht und Tag

Gr. IV: kein Demethyl-chlor-tetracyclin

Nachdem die Tiere am 4. Tag die letzte Dosis erhalten hatten, ließ man nochmals 24 Stunden verstreichen, bevor mit dem Test begonnen wurde. Dann mußte, wenn sich die bisher überwiegenden Erfahrungen bestätigten, das Fluorochrom aus den normalen und unspezifischen Geweben wieder ausgeflutet sein. Alle Tiere machten zu diesem Zeitpunkt einen normalen und gesunden Eindruck; lediglich bei den Tieren, die das Antibiotikum erhalten hatten, war eine unterschiedliche Gewichtsabnahme bis zu maximal 250 g zu verzeichnen.

Zur Durchführung des Testes wurden die Tiere in eine Dunkelkammer gebracht. Bei allen Tieren, die Demethyl-chlor-tetracyclin erhalten hatten, erwies sich 24 Stunden nach Absetzen des Präparates der Fluoreszenztest als positiv; die Fluoreszenz wurde als positiv gewertet, wenn sie einwandfrei von der Autofluoreszenz zu unterscheiden war, d.h., wenn ihre Farbe von reinem Gelb ohne Blaubeimischung war. Zu beobachten war ein strahlendes Hellgelb, das an Intensität dem des reinen Demethyl-chlor-tetracyclins der Vergleichslösung entsprach. Auch die Tiere der Gruppe III, die eine wesentlich niedrigere Gesamtdosis erhalten hatten, zeigten dieses Ergebnis.

Die Ausdehnung der Fluoreszenz betraf nicht die gesamte Fläche der Läsionen, sondern war mehr auf die Randgebiete und die Mitte beschränkt (siehe die Abbildung). Erst im weiteren Verlauf des Versuches wurde in fast allen Fällen die ganze Wundfläche erfaßt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei allen Kontrolltieren, die kein Demethyl-chlor-tetracyclin erhalten hatten, lediglich eine kaum sichtbare, schwach bläuliche Autofluoreszenz.

Nach nochmal 24 Stunden, 48 Stunden nach Absetzen des Demethyl-chlor-tetracyclins, wurde der Test erneut durchgeführt und erwies sich wie beim ersten Mal in allen Fällen der vorbehandelten Tiere als positiv, die Kontrolltiere zeigten wieder Autofluoreszenz. Das gleiche ergab die dritte Überprüfung, die 72 Stunden nach der letzten Medikation stattfand. Zu diesem Zeitpunkt war eine erste Abschwächung feststellbar, die nun mit jedem Tag kontinuierlich zunahm. Bis zum 4. Tag war noch in allen Fällen Fluoreszenz festzustellen; am 5. Tag war der Test bei etwa der Hälfte der Versuchstiere negativ. Am 7. Tag trat bei keinem der Tiere mehr Fluoreszenz auf.

Ergebnisse:

Von den 44 Versuchstieren sind nur 42 zu beurteilen, da zwei der Tiere vor Abschluß der Versuche ad exitum kamen. Wir kommen zu folgendem Ergebnis:

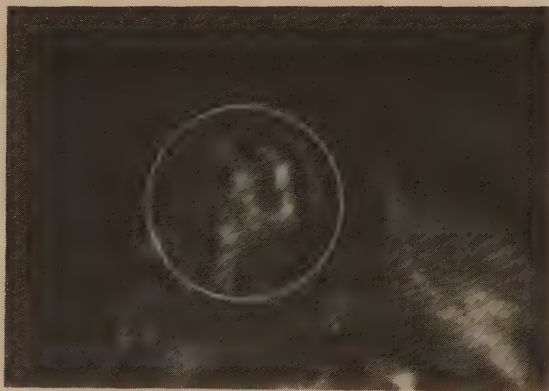


Abb.: Nekrose am *Glutaeus max.*
eines Kaninchens unter der Ein-
wirkung von UV-Licht.

Die Fluoreszenz zeigt sich haupt-
sächlich am Rand u. in der Mitte.

<i>Gr.</i>	<i>Anzahl der Nekrosen</i>	<i>DMCT ja/nein</i>	<i>Fluoreszenz positiv</i>
<i>I</i>	12	ja	12
<i>II</i>	10	ja	10
<i>III</i>	10	ja	10
<i>IV</i>	10	nein	0

Die Versuche mit 42 Tieren haben gezeigt, daß eine Fluoreszenz nicht nur in karzinomatösem, sondern auch in nekrotisch verändertem Gewebe auftritt. Die Fluoreszenz ist in diesen Nekrosen bis zu 4 Tagen feststellbar.

Klinischer Teil

Zur klinischen Auswertung des Fluoreszenz-Testes stellten sich 112 Patienten zur Verfügung: 62 mit Karzinomen und 50 mit verschiedenen gutartigen Läsionen. Bei allen 112 Patienten war die Diagnose durch histologische Untersuchung gesichert.

Auch hier wurde der Test mit Demethyl-chlor-tetracyclin durchgeführt, allerdings war der Rhythmus der Medikation ein anderer: die Patienten erhielten 3 mal täglich 2 Kapseln per os, also 900 mg pro Tag. Das wurde 3 Tage lang eingehalten, so daß zum Zeitpunkt der Prüfung die verabreichte Menge des Antibiotikums 2700 mg betrug. Am 4. Tag, 24 Stunden nach der letzten Gabe, wurden die Patienten in die Dunkelkammer gebracht. Dort wurden die Läsionen unter dem Licht der Wood-Lampe auf Fluoreszenz untersucht. Zur Kontrolle wurde eine Lösung des reinen Demethyl-chlor-tetracyclins danebengehalten, die unter UV-Licht hellgelb aufleuchtet.

<i>Klinische Diagnose</i>	<i>Anz.</i>	<i>Fluoreszenz</i>	
		<i>pos.</i>	<i>neg.</i>
<i>Alveolarfortsatzkarzinome</i>	10	10	0
<i>Unterlippenkarzinome</i>	16	12	4
<i>Mundbodenkarzinome</i>	10	8	2
<i>Zungenkarzinome</i>	12	10	2
<i>Hautkarzinome</i>	14	14	0

In 54 von den 62 Karzinomfällen fiel das Ergebnis einwandfrei positiv aus. 8 Fälle waren fluoreszenz-negativ.

Die 50 gutartigen Prozesse setzten sich zusammen aus: Entzündungen, Amyloid-Tumoren, Zuständen nach Karzinom-Exzision, Leukoplakien.

Folgende Ergebnisse sind gegenüberzustellen :

<i>Diagnose</i>	<i>Fallzahl</i>	<i>Histologie</i>	<i>Fluoreszenz</i>	
			<i>pos.</i>	<i>neg.</i>
<i>Entzündliche Prozesse</i>	20	<i>gutartig entzündlich</i>	6	14
<i>Amyloid-Tumore</i>	4	<i>gutartig</i>	2	2
<i>Zustand nach Ca-Exzision</i>	8	<i>kein Anhalt f. malignes Wachstum</i>	6	2
<i>ges.</i>	32		14	18
<i>Leukoplakien</i>	18	<i>noch kein Anhalt für</i>	12	6
<i>ges.</i>	50	<i>Malignität</i>	26	24

Die Karzinomfälle ergaben in 87 % fluoreszenz-positiven Ausfall, in einer Höhe, wie sie auch von anderen Untersuchern festgestellt worden ist (u.a.: KLINGER und KATZ, 56; VASSAR, 33; BERK und KANTOR, 38; SEGURA und MARTINEZ, 57; McLEAY, 58). Im Gegensatz dazu zeigten aber auch 14 von den 32 Patienten mit

gutartigen Prozessen (also fast 44 %) eine Fluoreszenz, die an Intensität der bei den Karzinomen beobachteten um nichts nachstand. Da die Leukoplakien zu den Präkanzerosen zählen, müssen sie abgetrennt werden, obwohl die histologische Untersuchung keinen Anhalt für Malignität ergab.

V. Besprechung

Die Möglichkeit der ausgewählten oder bevorzugten Lokalisation von Drogen in neoplastischen Geweben ist der Gegenstand einer großen Anzahl von Untersuchungen gewesen und fährt fort, ein Problem von beträchtlichem Interesse zu sein. Das zeigen u.a. die Bemühungen von BERTALANFFY (59), der eine Differenzierung der Gewebe mit Hilfe der Akridin-orange-Fluorochromierung anstrebte.

Mittel, die sich bevorzugt in neoplastischen Geweben lokalisieren, könnten als wichtige Werkzeuge in vielen Phasen der Krebsforschung dienen. Die therapeutischen Möglichkeiten, die einer Substanz innewohnen, die sich in Tumorgewebe konzentriert, sind augenfällig.

Untersuchungen über den Mechanismus der ausgewählten Aufnahme von Mitteln bei Tumoren könnten dazu dienen, einige der Unterschiede zwischen normalem und neoplastischem Gewebe aufzuklären und bei der Diagnose von Krebs helfen.

Diese Möglichkeiten schienen durch die Untersuchungen mit der tetracyclin-induzierten Fluoreszenz gegeben zu sein. Die Tetracycline lagerten sich bevorzugt in Tumoren ab, wobei sie keine Affinität zu einem spezifischen Typus zeigten, sondern in den verschiedensten pathologischen Geweben nachgewiesen werden konnten. Bemerkenswert war auch, wie von HICKL und MOHR (60) beschrieben, die scharfe Begrenzung zum

nicht leuchtenden gesunden Gewebe. Es konnte sogar die Infiltration des Tumors in die Muskulatur makroskopisch sichtbar gemacht werden. So wurde in der hiesigen Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie unter UV-Licht operiert, wobei man bemüht war, das gesamte gelb fluoreszierende Gewebe zu entfernen.

Der von KLINGER und KATZ (56) 1960 bekannt gegebenen Einführung des Tetracyclin-Fluoreszenz-Testes in das Gebiet der Magenkarzinomdiagnostik folgte eine große Anzahl von Veröffentlichungen, so u.a. 1961 von SEGURA und MARTINEZ (57), SANDLOW 1963 (61) und 1964 (62), von STEFENELLI (63), ECHEVERRIA (64) und KAI-MO CHEN (65) ebenfalls 1964, 1965 von HAVEMANN (66) und ALONSO (67). Sie alle bestätigten mit annähernd gleich hohen positiven Ergebnissen die von KLINGER und KATZ angenommene Brauchbarkeit des Testes.

Eine von TOMENIUS und LINDKVIST (68) 1965 aufgestellte Statistik, in der sie 805 Fälle aus 15 Veröffentlichungen auswerten, zeigt folgendes Resultat: 183 von 222 Patienten (82 %) mit Magen- und Ösophaguskarzinomen reagierten positiv auf den Fluoreszenz-Test, von 583 Patienten mit gutartigen oder ganz ohne Veränderungen reagierten 546 (94 %) negativ. Auf Grund der Untersuchung steht es außer Zweifel, daß der Test in der Diagnostik des Magens eine Hilfe sein kann.

Auch bei unserer Untersuchung an 62 Karzinom-Patienten fiel das Ergebnis ähnlich aus (54 Fälle positiv = 87 %). Die Kontrollgruppe der Patienten mit gutartigen Veränderungen ergab aber wesentlich niedrigere Prozentzahlen: nur 18 von 32 Patienten zeigten keine Fluoreszenz, und 12 von 18 histologisch gutartigen Leukoplakien reagierten positiv.

NIRANDORN und HAUCK (34) berichten in ihrer Arbeit über den Fluoreszenz-Test beim Genitalkarzinom der Frau über auffällige kräftige Fluoreszenz bei Drüsenkarzinomen "mit stark polypöser exophytischer Wachstumstendenz und nekrotischen Zerfallserscheinungen an den zur Uterushöhle angrenzenden, äußeren Tumorrändern". Sie berichten weiter, daß "speziell von diesen Tumorearealen angefertigte mikroskopische Abstrichpräparate durch ihre starke Fluoreszenz die Speicherung von Tetracyclinen in diesen erwähnten nekrotischen Gewebsabschnitten bewiesen".

Auch in anderen Berichten wird auf das Auftreten der Fluoreszenz in unspezifischen Geweben hingewiesen. Schon 1960 berichtet VASSAR (33) über Fluoreszenz in nichtspezifischen Ulzerationen, die bis zu 72 Stunden sichtbar blieb (bis dahin beobachtete Verweildauer = maximal 6 Stunden). LAAS (69) erzielte nach Tetracyclinbehandlung Fluoreszenz in Pankreasfettnekrosen. Besonders ACKERMANN (43) weist, wie schon beschrieben, ausdrücklich darauf hin, daß er

Fluoreszenz in Geweben beobachten konnte, die keine krebsartigen Veränderungen zeigten, insbesondere in nekrotischen, entzündlichen und kalkhaltigen Substanzen. ENGELBERT (54) untersuchte diese Frage anhand von experimentellen Tumoren und Nekrosen. Er beobachtete, daß das von ihm verwandte Tetracyclinderivat Desdimethyl-amino-tetracyclin in nichtnekrotisierten malignen Tumoren nicht länger verblieb als in den Organen der tumortragenden Tiere, aus denen es, wie beschrieben, spätestens nach 6 Stunden verschwindet, Nur in Tumornekrosen blieb die Fluoreszenz bis zu 5 Tagen sichtbar. Demgegenüber konnte er in experimentellen Nekrosen (Muskelnekrosen durch CaCl_2 -Injektionen, Nierennekrosen durch Abbindung der Arterie, Lebernekrosen durch Koagulation des Gewebes) längerdauernde Fluoreszenz feststellen. Die Fluoreszenz der kalkhaltigen Nekrosen wird durch die zuerst von ALBERT (70) gemachte Feststellung erklärt, daß die Tetracycline mit metallischen Kationen Verbindungen eingehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen mit denen der vorgenannten Autoren überein; wie bei diesen konnte ebenfalls Tetracyclin-Fluoreszenz in nekrotischen Geweben beobachtet werden. In der experimentellen Untersuchung konnte bei allen 32 mit Nekrosen versehenen Tieren makroskopische Fluoreszenz nachgewiesen werden, die wie bei VASSAR (33) ebenfalls die Verweildauer der Fluoreszenz in Malignomen erreichte.

Auf Grund der Untersuchung ist die Meinung zu rechtfertigen, daß die Tetracyclin-Fluoreszenz nicht unbedingt karzinomspezifisch ist. Trotzdem ist die Anwendung des Fluoreszenz-Testes für die Karzinomdiagnostik nicht abzulehnen, zumal die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind.

BERK (40), der die Auswertung des Testes von Anfang an als unzureichend bemängelte, war in der letzten Zeit ständig bemüht, den Aussagewert zu verbessern und die Prüfung auf Vorhandensein von Fluoreszenz von der Subjektivität des Beobachtenden freizumachen. Um festzustellen, wie sehr das Ergebnis von dem jeweiligen Beobachter abhängt, legte er auf Tagungen Kollegen, die auf diesem Gebiet unerfahren waren, einen fluoreszenz-positiven und einen negativen Filterpapierabstrich vor. Er stellte zu seiner Überraschung fest, daß manche in dem fluoreszenz-positiven Abstrich keinerlei Fluoreszenz erblicken konnten, andere dagegen den negativen Abstrich für positiv hielten.

Er konstruierte deshalb ein Fluorometer, um die Intensität der Fluoreszenz objektiver bestimmen zu können (41). Anstatt wie bisher in der Magendiagnostik das Sediment auf Filterpapier auszustreichen, bringt er es jetzt auf Milchglasträger. Diese werden umgekehrt auf ein Tablett gelegt, das in die Unterfläche des Fluorometers paßt. Letzteres enthält eine V-Quelle und einen Interferenzfilter, der verhindert,

daß jegliche andere eventuell vorhandene Fluoreszenz außer der des Tetracyclinkomplexes hindurchtritt. Eine Reihe von fluoreszierenden Trägern abgestufter Intensität dient als Vergleich für Vorhandensein und Intensität der jeweiligen Fluoreszenz.

Diese Lösung hat BERK noch nicht befriedigt. Er machte die Feststellung, daß Magenschleim, der in den Waschungen enthalten war, ein Aufleuchten verursachte, das nicht von der Fluoreszenz des Demethyl-chlor-tetracyclins zu unterscheiden war. Er warnt gleichzeitig, daß bei der übergroßen Empfindlichkeit des Apparates die Gefahr zu falschen positiven Auswertungen besteht, wenn man auch ganz geringe Grade von Glimmen positiv bewertet.

Wie THOM (42) feststellte, bestanden die Fluoreszenzunterschiede zwischen malignem und benignem Gewebe weniger in der Permanenz als in der Intensität. Auch in dieser Richtung bemüht sich BERK, die Auswertung des Testes zu erweitern. Er versucht, eine quantitative Aussage durch Extraktion und Messung der fluoreszierenden Komplexverbindung zu erreichen (41).

Wie oben erwähnt, wird die Anwendung des Fluoreszenz-Testes in unserem Bereich nicht abgelehnt, da er wohl auf kaum einem anderen Gebiet müheloser durchgeführt werden kann. Er ist bedingt brauchbar in der Vorauslese von Karzinomverdächtigen.

VI. Zusammenfassung

Die ständige Zunahme der Krebssterblichkeit ist der Anlaß zur Suche nach weiteren Verfahren der Diagnostik. Die durchgeführten Untersuchungen beziehen sich auf die Anwendung der Tetracyclin-Fluoreszenz.

Sie umfassen einen tierexperimentellen (1) und einen klinischen Teil (2):

1. Von 42 mit artefiziellen Nekrosen versehenen Kaninchen erhielten 32 Demethyl-chlor-tetracyclin. In allen Fällen war das Ergebnis positiv.

2. Von 112 stationär und ambulant behandelten Patienten waren 62 Karzinomträger. Die anderen 50 befanden sich wegen gutartiger Schleimhautläsionen in Behandlung. Alle Diagnosen waren histologisch gesichert.

Von den 62 Karzinomfällen zeigten 54 eine positive Reaktion, 8 waren fluoreszenz-negativ.

Unter den 50 anderen Fällen befanden sich

18 Leukoplakien. Wegen ihrer Zurechnung zu den Präkanzerosen wurden sie getrennt bewertet.

12 dieser 18 Fälle waren fluoreszenz-positiv bei histologisch gesicherter Benignität. Von den restlichen 32 gutartigen Prozessen waren 14 positiv, 18 negativ.

Die Untersuchung zeigt, daß die Tetracyclin-Fluoreszenz nicht karzinomspezifisch ist.

VII. Literaturverzeichnis

43. Ackermann, N.B.
McFee, A.S. Tetracyclin-Fluoreszenz in gutartigen und bösartigen Tumorgewebe. Surgery 53 (1963) 2, 247
70. Albert, A. Avidity of terramycin and aureomycin for metallic cations. Nature 172 (1953) 201
67. Alonso, J. The Tetracycline Test in the Diagnosis of Stomach Cancer. Med. Research Cyanamid Internat. (1965)
1. Bauer, K.H. Das Krebsproblem. Aus: Der Krebsarzt. Springer-Verlag (1949) 6. Jahrg. Heft 1/2 (1951)
6. Bauer, K.H.
Ott, G. Über die Krebsgefährdung d. heutigen Menschen. Materia Med. Nordmark 17 (1965) 261
38. Berk, E.
Kantor, S. Demethyl-chlor-tetracycline induced Fluorescence of Gastric Sediment. J. Amer. Med. Ass. 179 (1962) 997
39. Berk, E. Der Tetracyclin-Test zum Nachweis des Magenkarzinoms. Triangel Bd. 6, 1 (1963) 22
40. Berk, E. Additional comment on the tetracycline-fluorescence-test in differential diagnosis of gastric disease. Gastroenterology Vol. 45 (1963) 586
41. Berk, E. Declomycin-Induced Fluorescence Test for Gastric Cancer. Current Therapeutic Research 6 (1964) 557
59. Bertalanffy, v.L.
Bertalanffy, v.F.D. Die Fluoreszenzmethode in der Zytodiagnostik d. gynäkologischen Ca. Med. Welt 35 (1961) 1742
12. Boschann, H.W. Bürstentechnik f. d. Endometrium-Zytologie. 31. Vers. Dtsch. Ges. Gynäkologie, Heidelberg (1956) 18-22-9
5. Diehl, J.C.
Tromp, S.W. Probleme d. geograph. u. geolog. Häufigkeitsverteilung d. Krebssterblichkeit. Karl F. Haug-Verlag (1955) Ulm/Donau
3. Druckrey u. Preussmann Krebs Forschung-Diagnostik-Therapie. Ein Bericht über d. internat. Krebskongreß, Moskau (1962)

64. Echeverria, E.
Martinez de Hoyos, B. Differential Diagnosis of Gastric Ulcer
by Means of Fluorescence Induced by DMCT.
I.S.S.T.E. Rev. Med. 3 (1964) 59
54. Engelbert, K.
Gericke, D.
Soeder, A. Tierexperiment. Beitrag zur Frage der
Einlagerung von Tetracyclinen in Tumor-
gewebe. Zeitschrift f. Krebsforschung
66 (1964) 310
25. Fischel, U.
Schwenk, E. Fluoreszenzmikroskopie als chemotherapeut.
Forschungsmethode. Klin. Wschr. 11
(1932) 1114
9. Fould Krebs: Forschung-Diagnostik-Therapie. Ein
Bericht über d. internat. Krebskongreß,
Moskau (1962)
36. Grossmann, M.I. Nach Berk: Der Tetracyclin-Test zum
Nachweis des Magenkarzinoms. Triangel
Bd. 6, 1 (1963) 22
15. Hahn, W.
Morgenroth, K. Wissenschaftliche Tagung d. Arbeitsgemein-
schaft Kief.-Chirurg. in Gemeinschaft m. d.
Zahnärztekammer Westfalen-Lippe, 6. u.
7.4.1957, Bad Salzuflen, Dzz 13 (1958)
I, 94
66. Havemann, K. Tetracycline-Fluorescence of Gastric and
Bronchial Secretion for the Detection of
Tumors. Med. Research Cyanamid Internat.
2nd Issue, (1965)
19. Helsper, J.T.
Sharp, G.S. Exfoliativ-Zytologie zur Erkennung von
Veränderungen der Mundschleimhäute und
von Karzinomen im Frühstadium. Oral Surg.
S. Louis 17 (1964) 2, 175
60. Hickl, E.
Mohr, U. Vergleichende experimentelle Untersuchungen
zur Frage der Intravitalfluorochromierung
bei malignen Tumoren. Berichte über d.
1. Tagung Dtsch. Ges. f. angew. Zytologie,
München, Sept. (1963)
2. Horsfall Krebs: Forschung-Diagnostik-Therapie. Ein
Bericht über d. internat. Krebskongreß,
Moskau (1962)
31. Ibsen, K.H.
Urist, M.R.
Sognnaes, F. J. Pediat. 67 (1965) 459
21. Jummel, F. Krebsdiagnose durch zytologische Unter-
suchung in Verbindung mit dem Tetracyclin-
Fluoreszenz-Test. MMW 100 (1964) 2112

65. Kai-Mo-Chen
Maw-bor Lin
Juey-Kong Toungh
Tetracycline Fluorescence in the
Diagnosis of Gastric Lesions. J. Formosan
Med. Ass. 63 (1964) 318
7. Khanolkar, V.R.
Oral Cancer in Bombay, India. A Review of
1000 cases. Cancer Research 4 (1944) 313
50. Kiehn, C.L.
des Prez, J.D.
Benson, J.W.
Chemotherapie bei Kopf- und Halstumoren.
Plastic Surgery Baltimore 30 (1962) 5, 577
29. Kienitz, M.
Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965) 1298
30. Kienitz, M.
Zahnveränderungen nach Tetracyclin-
Therapie. Vortrag Herbsttagung rhein.-westf.
Kinderärzterevereinigung, Düsseldorf (1963)
56. Klinger, J.
Katz, R.
Fluorescence by Tetracycline in Gastric
Cancer. 7. Panamerican Congress of Gastro-
Enterology, Santiago, Chile (1960) vom
23.10. - 29.10.1960
37. Klinger, J.
Katz, R.
Tetracycline Fluorescence in Diagnosis of
Gastric Carcinoma. Gastro-Enterology 41
(1961) 29
24. Körbler, J.
Rote Fluoreszenz in Krebsgeschwüren.
Str. Ther. 43 (1932) 2
69. Laas, E.
Fluoreszenz-Makroskopie. Verh. Dtsch. Ges.
Path. 45 (1961) 374
46. Lipnik, M.J.
Rapid Fluorescent Screening Test for Skin
Malignancy. Archives of Dermatology 87
(1963) 575
51. Mandel, H.G.
Die Wirksamkeit von Medikamenten zur
Beeinflussung des Tumorwachstums. Oral
Surg. 15 (1962) 6, 646
23. Margarot, I.
Deveze, P.
Das Aussehen einiger Dermatosen im
UV-Licht. Zbl. Hautkrankheiten 19 (1926)
457
32. McLeay, J.F.
The use of systemic tetracyclines and
ultraviole in cancer detection. Amer.
J. Surg. 96 (1958) 415
58. McLeay, J.F.
Walske, B.R.
Ogborn, R.E.
Tetracycline in Tumor. Surg. Forum 11
(1960) 79

27. Milch, R.A.
Rall, D.P.
Tobie, J.E. Bone Localization of Tetracyclines.
J. nat. cancer Inst. 19 (1957) 87
16. Morgenroth, K. Die Bedeutung d. Stomatoskopie im
Rahmen klin. Untersuchungen. DZZ 16
(1961) II, 1296
34. Nirandorn, C.
Haugk, J. Die Anwendung des Tetracyclin-Fluores-
zenz-Testes beim Genitalkarzinom der
Frau. Liegt zur Veröffentlichung vor
b.d. Firma Cyanamid International,
München
52. Panzoni, E. Chemotherapeutische Behandlung von
Kiefer- und Gesichtsheteroplasien:
Technik und erste Resultate. Riv. ital.
stomat. 3 (1962) 3, 270
10. Papanicolaou, G.N. Sexual cycle in the human female as
revealed by vaginal smears. Amer.
J. Anat. 52 (1933)
11. Papanicolaou, G.N.
Traut, H.F. Diagnosis of uterine cancer by the
vaginal smears. New York (1942)
35. Phillips, J.W.;
Cobb, E.C.; Richards,
V.; Rhodes, W.D.;
Loehrer, D.C.;
Ritchie, J.L. Deposition and Retention of Tetracycline
in Cancer. Amer. J. Surg. 100 (1960) 384.
26. Rall, F.P.
Loo, T.L.
Lane, M.; Kelly, G. Appearance and Persistence of Fluorescent
Material in Tumor Tissue after
Tetracycline Administration
J. nat. Cancer Inst. 19 (1957) 79
4. Ronald, V.G. N.Y. State J. Med. 64 (1964) 2175
17. Sandler, H.C. Die Eignung der oralen exfoliativen
Zytologie zur Feststellung des Mund-
höhlen-Ca. J. Amer. Dent. Ass. 68
(1964) 4, 489
61. Sandlow, L.J.
Allen, H.A.
Necheles, H. The Use of Tetracycline Fluorescence in
the Detecting of Gastric Malignancy.
Anal. of internat. Med. 58 (1963) 409
62. Sandlow, L.J.
Necheles, H. Tetracycline Fluorescence in Detecting
Malignancy. J. Amer. Med. Ass. 189
(1964) 363

18. Schemann, P. Reihenuntersuchung auf Mundhöhlenkrebs mit Hilfe der zytologischen Abstrich-technik. Oral Surg. 16 (1963) 1, 61
48. Schlegel, D. Zur intraarteriellen zytostatischen Therapie von Malignomen im Kopfbereich. Zahnärztliche Praxis XV/9 (1964) 100
44. Schlegel, D. Uttermark, D. Über einen Fluoreszenztest mit Tetracyclin bei malignen Mundschleimhautveränderungen. DZZ 19 (1964) 2, 117
45. Schlegel, D. Uttermark, D. Krebsdiagnose durch zytologische Untersuchungen in Verbindung mit dem Tetracyclin-Fluoreszenz-Test. MMW 52 (1964) II, 2387
14. Schneider, G. Krebserkennung und Zytodiagnostik. DZZ 7 (1952) II, 1127
57. Segura, J. Martinez, A. Fluorescence Test for Gastric Cancer. A.Preliminary Report (1961)
55. Siegenthaler, W. Brovelli, L.; Stutz, R.; Wiesmann, E. Klinische und experimentelle Untersuchungen mit DMCT, einem neuen Breitspektrumantibiotikum. Schweiz. Med. Wschr. 90 (1960) 1315
20. Silvermann, S. Ware, W.H. Vergleichende Überprüfung histologischer, zytologischer und klin. Befunde bei intraoraler Leukoplakie und damit in Verbindung stehenden Karzinomen. Oral Surg. 13 (1960) 4, 412
8. Spiessl, B. Ein Beitrag zur Klinik des Mundhöhlenkarzinoms. DZZ 16 (1963) 841
63. Stefenelli, N. Die klinische Bedeutung der Fluoreszenz der Spülflüssigkeit des Magens nach Tetracyclingaben. Wien. Klin.Wschr. 76 (1964) 33
49. Sullivan Nach Schlegel: Zur intraarteriellen zytostatischen Therapie von Malignomen im Kopfbereich. Zahnärztliche Praxis XV/9 (1964) 100
42. Thom, H.R. Zur Methode der mikroskopischen Untersuchung vitalfluorochromierter Ergüsse. Inaug. Diss. Berlin (1963)
53. Toman, J. Bejček, Z. 6-Azauracyl in der Behandlung von malignen Tumoren des Mundes und Gesichtes. Csl. stomat. 62 (1962) 2, 93

68. Tomenius, J.
Lindkvist, P. Screening Test for Gastric Cancer.
Critical Evaluation of the Ledermycin
Fluorescence Test. Med. Research
Cyanamid Internat. 2nd Issue (1965)
22. Umiker, W. Die Fluoreszenz-Mikroskopie bei der
zytologischen Untersuchung von Mund-
höhlenkarzinomen. Oral Surg. 14
(1961) 10, 1269
33. Vassar, P.S.
Sanders, A.M.
Culling, C.F. Tetracycline Fluorescence in Malignant
Tumors and Benign Ulcers. Arch. Path. 69
(1960) 613
28. Weyers, H. Vitale Buntfärbung der Zähne. Selecta
26, VIII (1966) 1586
47. Whitmore, W.F.
Bush, I.M.
Esquivel, E. Tetracycline ultraviolet fluorescence
in bladder carcinoma. Cancer 17 (1964)
1528
13. Zinser, H.K. Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Fischer-Verlag, Jena (1951)

Tab.1: Gesundheitswesen der Bundesrepublik Deutschland
Band 1, Ausgabe 1963, Seite 216

Tab.2: Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland,
die Jahre 1952, 1953, 1959, 1962.

Tab.3: Nach Runge: Zytologische Diagnose der gynäkologischen
Karzinome. Verhandlg. Dtsch. Ges. Gynäkologie,
29. Versammlung, München (1952) 7. - 11.10. 1952

Herrn Professor Dr.Dr. Harnisch möchte ich für die
Genehmigung des Themas und für die mir in seinem
Institut so grosszügig gewährte Hilfe danken.

Ganz besonderer Dank gebührt Herrn Priv.Doiz.
Dr.Dr. Gabka für die Überlassung des Themas und
seine freundliche Unterstützung und Hilfestellung.

Lebenslauf

Am 2. Februar 1941 wurde ich, Antje Susanne Tietze, als dritte Tochter des Zahnarztes Erich Tietze und seiner Ehefrau Hilda, geborene Kretzschmar, in Berlin geboren.

Gegen Ende des Jahres 1943 wurden wir in die Nähe von Jüterbog (Fläming) evakuiert. Dort besuchte ich von 1947 bis 1949 die ersten beiden Volksschulklassen. Nach unserer Rückkehr 1949 ging ich bis 1953 auf die 12. Volksschule in Berlin-Wilmersdorf.

Anschließend wurde ich auf die 1. Oberschule wissenschaftlichen Zweiges in Berlin-Wilmersdorf umgeschult und bestand dort am 25. Februar 1960 das Abitur.

Im April 1960 begann ich mein Studium an der Freien Universität Berlin und legte am 31. Oktober 1962 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester studierte ich ebenfalls ausschließlich in Berlin. Nach dem Tode meines Vaters im November 1963 mußte ich mein Studium für das Wintersemester 1963/64 wegen Krankheit unterbrechen.

Am 12. Mai 1966 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen.

Seit Oktober 1966 bin ich als Pflichtassistentin in einer zahnärztlichen Praxis tätig.

